

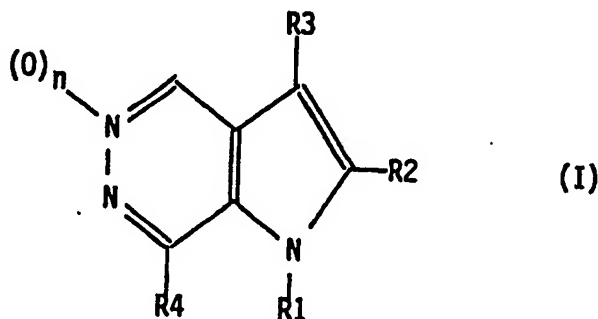
internationales Büro  
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : C07D 487/04, A61K 31/495 // (C07D 487/04, 237/00, 209/00)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 92/06979</b> (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1992 (30.04.92)
---	----	--

<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01928</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 10. Oktober 1991 (10.10.91)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 3317/90-7 15. Oktober 1990 (15.10.90) CH</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : GRUNDLER, Gerhard [DE/DE]; Meersburger Str. 4, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): SENN-BILFINGER, Jörg ; Säntisstraße 7, D-7750 Konstanz (DE). SCHAEFER, Hartmann ; Oberdorfstr. 4, D-7750 Konstanz 18 (DE). RAINER, Georg ; Birnauerstr. 23, D-7750 Konstanz (DE). KLEMM, Kurt ; Im Weinberg 2, D-7753 Allensbach (DE). SIMON, Wolfgang-Alexander ; Seestraße 31a, D-7750 Konstanz (DE). SCHUDT, Christian ; Hoheneggstr. 102, D-7750 Konstanz (DE). RIEDEL, Richard ; Durlesbach 7, D-7967 Bad Waldsee-Reute (DE). POSTIUS, Stefan ; Austräße 4 b, D-7750 Konstanz (DE).</p>	<p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Straße 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), CS, DE, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, SE (europäisches Patent), SU*, US.</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
---	--

(54) Title: NEW DIAZINES

(54) Bezeichnung: NEUE DIAZINE



**(57) Abstract**

Diazines having formula (I), in which the substituents have the meaning given in the description, are new compounds with interesting pharmacological properties.

**(57) Zusammenfassung**

Diazine der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, sind neue Verbindungen mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften.

### + BESTIMMUNGEN DER "SU"

Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU <sup>+</sup>	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

## Neue Diazine

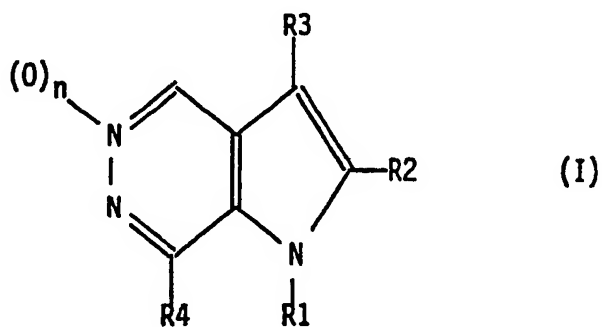
### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Diazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Anwendung und sie enthaltende Arzneimittel. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie als Zwischenprodukte und zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

### Beschreibung der Erfindung

Es wurde gefunden, daß die unten näher beschriebenen neuen Verbindungen interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen, durch die sie sich von bekannten Verbindungen in überraschender und besonders vorteilhafter Weise unterscheiden.

Gegenstand der Erfindung sind neue Diazine der Formel I,



worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 Hydroxy, Mercapto, Halogen oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
- R5 Furyl, Thienyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl, durch einen oder zwei

gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Methylsulfonyl, Nitro, Azido, Amino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl oder durch Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,

R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Furyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro,  $\text{-NH-CO-NH}_2$  (Ureido), Amino, 1-4C-Alkoxy-carbonylamino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl darstellt,

A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) darstellt,

B einen Bindungsstrich,  $\text{-CH}_2\text{-}$  (Methylen),  $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  (1,2-Ethylen) oder  $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$  (1,1-Ethylen) darstellt und

n die Zahl 0 oder 1 darstellt,

und die Salze dieser Verbindungen, wobei R2 und R3 nicht die Bedeutung Methyl haben, wenn R1 Wasserstoff und R4 Hydroxy darstellt.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest.

1-3C-Alkylen steht für Trimethylen, Ethylen und insbesondere Methylen.

Hydroxy-1-4C-alkyl steht für die vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste, an die ein Hydroxylrest gebunden ist. Bevorzugt ist der Hydroxymethylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

Mono- oder Di-1-4C-alkylamino steht für Aminogruppen, die durch einen oder zwei der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste substituiert sind. Beispielsweise seien die Methylamino, Ethylamino, Diisopropylamino und insbesondere die Dimethylaminogruppe genannt.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditions-

salze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche eignen sich beispielsweise wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Phosphat, Nitrat, Sulfat, Acetat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Hibenzat, Fendizoat, Butyrat, Sulfosalicylat, Maleat, Laurat, Malat, Fumarat, Succinat, Oxalat, Tartrat, Amsonat, Embonat, Metembonat, Stearat, Tosilat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat oder Mesilat.

Außerdem kommen als Salze aber auch quartäre Ammoniumsalze in Betracht, die durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel I mit geeigneten Alkylierungsmitteln erhalten werden können. Als geeignete Alkylierungsmittel seien beispielsweise 1-4C-Alkylhalogenide, bevorzugt Methyljodid, oder Benzylhalogenide, wie Benzylbromid, oder Allylhalogenide, wie Allylbromid, genannt.

Hervorzuheben sind solche Verbindungen der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 Hydroxy, Mercapto, Halogen oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
- R5 Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Halogen, Methylsulfonyl, Methylendioxy, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Azido und Amino substituiertes Phenyl darstellt,
- R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido), Amino und 1-4C-Alkoxycarbonylamino substituiertes Phenyl darstellt,
- A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel) oder SO (Sulfinyl) darstellt,
- B einen Bindungsstrich, -CH<sub>2</sub>- (Methylen), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (1,2-Ethylen) oder -CH(CH<sub>3</sub>)- (1,1-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt,

und die Salze dieser Verbindungen, wobei R2 und R3 nicht die Bedeutung Methyl

haben, wenn R1 Wasserstoff und R4 Hydroxy darstellt.

Besonders erwähnenswerte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes Methylen darstellt,
  - R2 Methyl oder Hydroxymethyl darstellt,
  - R3 Methyl darstellt,
  - R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
  - R5 Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl oder durch Chlor, Fluor, Methylsulfonyl, Nitro, Amino oder Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,
  - R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Phenyl oder durch Chlor, Fluor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl darstellt,
  - A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel) oder SO (Sulfinyl) darstellt,
  - B einen Bindungsstrich,  $-\text{CH}_2-$  (Methylen),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (1,2-Ethylen) oder  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  (1,1-Ethylen) darstellt und
  - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Bevorzugte Reste R1 sind der Furfuryl- (2-Furylmethyl-), der Isobutyl- und der Benzylrest sowie die durch Fluor, Methylsulfonyl, Nitro, Amino oder Methylendioxy substituierten Benzylreste.

Bevorzugte Reste R2 sind der Methylrest und der Hydroxymethylrest.

Ein bevorzugter Rest R3 ist der Methylrest.

Bevorzugte Reste R4 sind die gewünschtenfalls im Phenylring durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituierten Benzyloxyreste.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin

- R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes Methylen darstellt,
- R2 Methyl darstellt,
- R3 Methyl darstellt,
- R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
- R5 Furyl, Phenyl oder durch Fluor substituiertes Phenyl darstellt,
- R6 Phenyl oder durch Chlor oder Fluor substituiertes Phenyl darstellt,
- A O (Sauerstoff) darstellt,

B  $-CH_2-$  (Methylen) darstellt und  
n die Zahl 0 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen.

Eine Ausgestaltung (Ausgestaltung a) der Erfindung sind Diazine der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,  
R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-Alkyl darstellt,  
R3 1-4C-Alkyl darstellt,  
R4 Hydroxy, Mercapto, 1-2C-Alkylsulfonyl oder Halogen darstellt,  
R5 Furyl, Thienyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl, durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Methylsulfonyl, Nitro, Azido, Amino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl oder durch Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt und  
n die Zahl 0 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen, wobei R2 und R3 nicht die Bedeutung Methyl haben, wenn R1 Wasserstoff und R4 Hydroxy darstellt.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung b) der Erfindung sind Diazine der Formel I, worin

- R1 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl darstellt,  
R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-Alkyl darstellt,  
R3 1-4C-Alkyl darstellt,  
R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,  
R6 Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Furyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro,  $-NH-CO-NH_2$  (Ureido), Amino, 1-4C-Alkoxy-carbonylamino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl darstellt,  
A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) darstellt,  
B einen Bindungsstrich,  $-CH_2-$  (Methylen),  $-CH_2CH_2-$  (1,2-Ethylen) oder  $-CH(CH_3)-$  (1,1-Ethylen) darstellt und  
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen.

Eine weitere Ausgestaltung (Ausgestaltung c) der Erfindung sind Diazine der Formel I, worin

- R1 durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
  - R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-Alkyl darstellt,
  - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
  - R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
  - R5 Furyl, Thienyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl, durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Methylsulfonyl, Nitro, Azido, Amino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl oder durch Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,
  - R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Furyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido), Amino, 1-4C-Alkoxy-carbonylamino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl darstellt,
  - A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) darstellt,
  - B einen Bindungsstrich, -CH<sub>2</sub>- (Methylen), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (1,2-Ethylen) oder -CH(CH<sub>3</sub>)- (1,1-Ethylen) darstellt und
  - n die Zahl 0 oder 1 darstellt, wobei R6 nicht Wasserstoff bedeutet, wenn B einen Bindungsstrich darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

Besonders erwähnenswerte, bevorzugte oder besonders bevorzugte Verbindungen der Ausgestaltungen a, b und c sind solche, in denen die Substituenten und Symbole die für die besonders erwähnenswerten, bevorzugten und besonders bevorzugten Verbindungen bzw. Substituenten vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Als erfindungsgemäße Verbindungen seien beispielsweise genannt:

- 1-Benzyl-7-benzyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin
- 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-phenethoxy-pyrrolo[2.3-d]pyridazin
- 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[3-pyridyl(methoxy)]-pyrrolo[2.3-d]pyridazin
- 1-Benzyl-7-(2-furylmethoxy)-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin
- 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-thienylmethoxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin
- 1-Benzyl-7-benzylamino-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

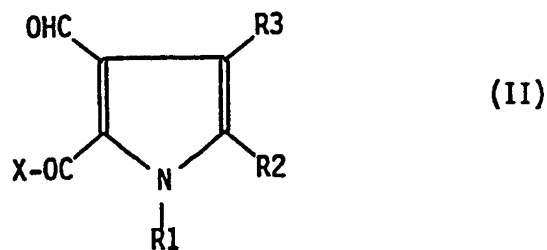


7-Benzoyloxy-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(1-Indanyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(1-Indanylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-1-isobutyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-(tetrahydro-2-furanylmethyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-1-(2-furanylmethyl)-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-methoxybenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-methoxybenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-methoxybenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(2-Methoxybenzyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(2-Methoxybenzylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-methoxybenzylamino)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-7-(2-chlorbenzyloxy)-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(2-Chlorbenzyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(2-Chlorbenzylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(2-Methylbenzyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(1-S-Phenylethylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-(1-R-Phenylethylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
N-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-yl)cyanamid  
N-Benzyl-N-(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-yl)cyanamid  
1-Benzyl-7-benzyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
7-Benzylthio-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-7-benzylthio-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzylsulfinyl-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-7-benzylsulfinyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-(3-pyridylmethyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-7-benzyloxy-2-hydroxymethyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-2-hydroxymethyl-1-isobutyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-2-hydroxymethyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Benzoyloxy-2-hydroxymethyl-1,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
7-Phenethoxy-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid

7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
2,3-Dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid  
2,3-Dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(4-methoxybenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(3-methoxybenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(2-methoxybenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
2,3-Dimethyl-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
und die Salze dieser Verbindungen.

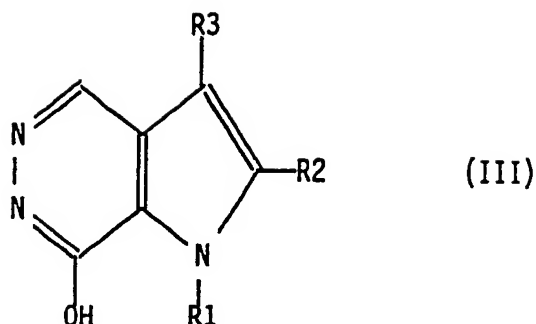
Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Hydroxy bedeutet, Pyrrole der Formel II,



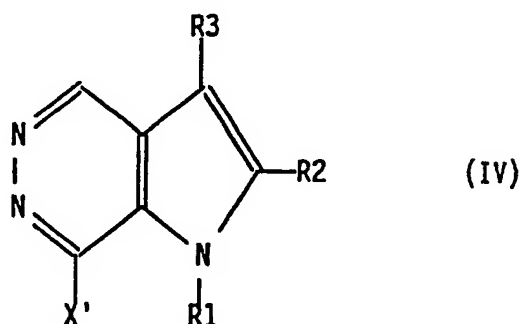
worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Hydrazin umgesetzt, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Halogen bedeutet und R1 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat, Hydroxypyridazine der Formel III,



worin R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen bedeutet und R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit geeigneten Halogenierungsmitteln umgesetzt, oder daß man

c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 darstellt, Pyridazine der Formel IV,



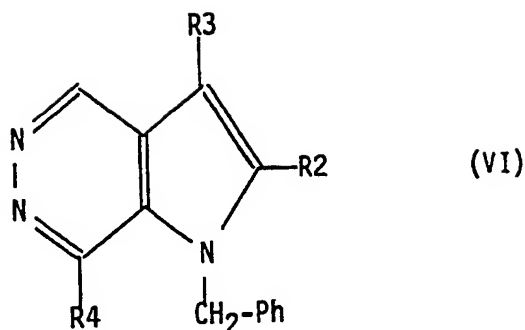
worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Verbindungen der Formel V



worin Y den Rest -A-B-R6 darstellt und A, B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder ihren Salzen mit Basen, umgesetzt, oder daß man

d) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R1 ein Wasserstoffatom darstellt und R4 eine von Halogen verschiedene Bedeutung hat, Benzylverbindungen

der Formel VI,



worin R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und R4 Hydroxy oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt, reduktiv debenzyliert, oder daß man

e) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 -SH (Mercapto) bedeutet, Pyridazine der Formel IV, worin R1, R2, und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für ein Halogenatom (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit einem Beschwefelungsmittel wie beispielsweise Thioharnstoff umgesetzt, oder daß man

f) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei A für S (Schwefel) steht und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 -SH (Mercapto) bedeutet, mit Verbindungen der Formel VII



umsetzt, worin Z' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder daß man

g) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei A für SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) steht und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 -S-B-R6 bedeutet, oxydiert, oder daß man

h) zur Herstellung von Verbindungen I, worin n die Zahl 1 bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert, oder daß man

i) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Cyanamidorest bedeutet, Verbindungen der Formel IV, worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für ein Halogenatom (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Cyanamiden umgesetzt, oder daß man

j) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -N(CN)-B-R6 bedeutet, wobei B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Cyanamidorest darstellt, mit Verbindungen der Formel VII umgesetzt, worin Z' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder daß man

k) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 einen Hydroxymethylrest bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R2 Formyl bedeutet, reduziert, oder daß man

l) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido) substituiertes Phenyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch Amino substituiertes Phenyl bedeutet, mit Alkalicyanat umgesetzt, oder daß man

m) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch 1-4C-Alkoxy-carbonylamino substituiertes Phenyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch Amino substituiertes Phenyl bedeutet, mit Halogenameisensäure-1-4C-alkylester umgesetzt, oder daß man

n) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 CHO (Formyl) bedeutet, in Verbindungen der Formel I, worin R2 Methyl bedeutet, die Methylgruppe durch Halogenierung in die Dihalogenmethylgruppe überführt und diese anschließend hydrolysiert, oder daß man

o) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 COOH (Carboxyl) bedeutet, in Verbindungen der Formel I, worin R2 Methyl bedeutet, die Methylgruppe durch Halogenierung in die Trihalogenmethylgruppe überführt und diese anschließend hydrolysiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c), d), e), f), g), h), i), j) k), l), m), n) oder o) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der

Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Umsetzung der Pyrrole II mit Hydrazin erfolgt zweckmäßigerweise in inerten polaren, wasserhaltigen oder vorzugsweise wasserfreien Lösungsmitteln, z. B. in Alkoholen, wie Methanol oder Ethanol, oder in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder vorzugsweise in Eisessig. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen 0° und 150° C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Die Abgangsgruppe X ist vorzugsweise eine Gruppe, die in den für die Herstellung der Pyrrole II benötigten Ausgangsverbindungen bereits vorliegt und nicht nachträglich eingeführt werden muß. Eine bevorzugte Abgangsgruppe X ist beispielsweise der Alkoxyrest, insbesondere der Ethoxy- oder Methoxyrest.

Die durch das Verfahren a) hergestellten Verbindungen der Formel I (mit R4 = Hydroxy) können formelmäßig auch in der tautomeren Form dargestellt und entsprechend als Pyridazinone bezeichnet werden.

Die Halogenierung der Hydroxypyridazine (= Pyridazinone) III erfolgt in Gegenwart geeigneter oder vorzugsweise ohne Lösungsmittel. Als geeignete Lösungsmittel kommen nur wasserfreie Solventien, wie z. B. offenkettige oder cyclische Ether (Diethylether, Diethylenglycoldimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran), oder (aromatische) Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Cyclohexan, Benzol oder Toluol infrage, die sich gegenüber dem Halogenierungsmittel inert verhalten.

Als Halogenierungsmittel kommen alle bekannten halogenabspaltenden Reagenzien infrage, insbesondere solche Verbindungen, die für einen Einsatz im technischen Maßstab geeignet sind. Beispielsweise seien Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Thionylchlorid, Thionylbromid, Phosphoroxotrichlorid oder Phosphoroxotribromid genannt.

Die Halogenierung wird (je nach Art des Halogenierungsmittels und des gegebenenfalls eingesetzten Lösungsmittels) bei Temperaturen zwischen 0° und 150° C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungs- bzw. Halogenierungsmittels durchgeführt.

Die Umsetzung der Pyridazine IV mit den Verbindungen V erfolgt (je nach Art der Verbindung V) in einem wasserfreien, inerten Lösungsmittel oder ohne weiteren Lösungsmittelzusatz unter Verwendung eines Überschusses an Verbindung V als Solvens. Als wasserfreie, inerte Lösungsmittel kommen insbesondere aprotische,

polare Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid infrage. Als geeignete Abgangsgruppen X' seien insbesondere Halogenatome genannt, wobei die Verbindungen IV in der unter b) beschriebenen Weise erhalten werden können. Alternativ sei als Abgangsgruppe X' die Methylsulfonylgruppe genannt, die durch Alkylierung der 7-Mercaptoverbindung und anschließende Oxidation eingeführt werden kann.

Je nach Art der Verbindungen V erfordert ihre Umsetzung mit den Pyridazinen IV die Gegenwart einer Hilfsbase bzw. (wenn Y den Rest -NH-B-R6 darstellt) einen Überschuß an Verbindung V. Als Hilfsbasen kommen beispielsweise organische Amine (wie Triethylamin oder Diisopropylamin), Alkalicarbonate (wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat) oder Alkalihydroxide (wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid), bevorzugt jedoch solche Verbindungen infrage, die in der Lage sind, die Verbindungen V glatt zu deprotonieren. Hier seien insbesondere Metallhydride (z. B. Natriumhydrid) oder Alkalimetalle (z.B. Natrium) erwähnt, die entweder vor der Umsetzung mit IV zur Deprotonierung der Verbindungen V eingesetzt oder dem Reaktionsgemisch aus IV und V zugegeben werden. In einer bevorzugten Verfahrensvariante kann die Deprotonierung auch durch ein Alkalialkoholat, wie beispielsweise Kalium-tert.-butylat, in Gegenwart eines Kronenethers, wie beispielsweise [18]Krone-6 erfolgen.

Die Reaktionstemperatur liegt - je nach Reaktivität der Verbindung V bzw. ihrer Salze mit Basen - zwischen 0° und 150° C, wobei bei höherer Reaktivität Temperaturen zwischen 0° und 50° C ausreichen, bei geringerer Reaktivität jedoch höhere Temperaturen erforderlich sind, wobei die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels bzw. des als Lösungsmittel verwendeten Überschusses an Verbindung V bevorzugt ist.

Die Debenzylierung gemäß Verfahrensvariante d) erfolgt in einer für den Fachmann geläufigen Weise, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium als Katalysator (in Methanol bei Raumtemperatur) oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak (bei -80° C).

Die Umsetzung mit Thioharnstoff gemäß Verfahrensvariante e) erfolgt auf eine dem Fachmann geläufige Weise durch Erhitzen der Reaktionspartner in einem geeigneten Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Ethanol oder vorzugsweise Methanol, auf Temperaturen zwischen 40° und 150° C, bevorzugt auf die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, und gegebenenfalls anschließende hydrolytische Aufarbeitung, beispielsweise mit wäbriger

## Natronlauge.

Die Umsetzung gemäß Verfahrensvariante f) erfolgt auf eine Weise wie sie für die Herstellung von Sulfiden aus Thiolen üblich ist. Die Mercaptoverbindungen werden hierzu mit einer geeigneten Base (z. B. einem Alkalihydroxid, einem Alkalialkoholat oder einem Alkalihydrid) in einem für die Reaktanden inerten Lösungsmittel (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Wasser oder bevorzugt Dimethylformamid) deprotoniert und anschließend mit den Verbindungen VII bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}$  und  $100^{\circ}$  C, bevorzugt bei Raumtemperatur, zur Reaktion gebracht. Die Abgangsgruppe Z' der Verbindungen VII ist beispielsweise ein Halogenatom, vorzugsweise ein Brom- oder Jodatom.

Die Oxidation der Sulfide gemäß Verfahrensvariante g) erfolgt in an sich bekannter Weise und unter den Bedingungen, wie sie dem Fachmann für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen geläufig sind {siehe hierzu z.B. J. Drabowicz und M. Mikolajczyk, Organic preparations and procedures int. 14(1-2), 45-89(1982) oder E. Block in S. Patai, The Chemistry of Functional Groups, Supplement E. Part 1, S. 539-608, John Wiley and Sons (Interscience Publication), 1980}. Als Oxidationsmittel kommen alle für die Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, insbesondere Peroxysäuren, wie z.B. Peroxyessigsäure, Trifluorperoxyessigsäure, 3,5-Dinitroperoxybenzoesäure, Peroxymaleinsäure oder bevorzugt m-Chlorperoxybenzoesäure bzw. bei der Oxidation zum Sulfon bevorzugt Kaliumpermanganat.

Die Reaktionstemperatur liegt (je nach Reaktivität des Oxidationsmittels und Verdünnungsgrad) zwischen  $-70^{\circ}$  C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, bevorzugt jedoch zwischen  $-30^{\circ}$  und  $+30^{\circ}$  C. Die Reaktion wird zweckmäßigerweise in inerten Lösungsmitteln, z. B. in Estern oder Ethern, wie Essigsäureethylester, Essigsäureisopropylester oder Dioxan, oder in aromatischen oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Chloroform oder vorzugsweise Dichlormethan oder Essigsäure durchgeführt.

Bei der N-Oxidation gemäß Verfahrenvariante h) kommen ähnliche, jedoch in der Regel etwas energischere Reaktionsbedingungen zur Anwendung wie bei der Sulfoxidation gemäß Verfahrensvariante g). Es werden daher - da eine gleichzeitige Sulfoxidation bei Durchführung der N-Oxidation nur schwer vermeidbar ist - vorzugsweise solche N-Oxide synthetisiert, bei denen A nicht die Bedeutung S (Schwefel) hat. Bevorzugt wird die N-Oxidation mit Hilfe von m-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt.



Die Einführung des Cyanamidorestes gemäß Verfahrensvariante i) erfolgt auf übliche Weise in geeigneten, insbesondere wasserfreien Lösungsmitteln wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Toluol bei Temperaturen zwischen 70<sup>o</sup> und 150<sup>o</sup> C, insbesondere bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Als Cyanamide werden vorzugsweise Alkalicyanamide oder quartäre Ammoniumcyanamide eingesetzt, wobei letztere auch in situ durch Einsetzen äquimolarer Mengen von beispielsweise Natriumcyanamid und Tetraalkylammoniumchlorid (z. B. Tetrabutylammoniumchlorid) gebildet werden können.

Die Durchführung des Verfahrens gemäß Variante j) erfolgt in ähnlicher Weise wie dies bereits für die Verfahrensvariante f) beschrieben wurde, wobei jedoch bei der Durchführung des Verfahrens gemäß Variante j) in der Regel höhere Temperaturen, beispielsweise die Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, zur Anwendung kommen.

Die Reduktion der Formylgruppe zur Hydroxymethylgruppe gemäß Variante k) erfolgt auf eine dem Fachmann vertraute Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten, inerten Lösungsmittel.

Die Überführung der Aminogruppe in die Ureidogruppe gemäß Variante l) erfolgt in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit einem Alkalicyanat, beispielsweise Kaliumcyanat, in schwach saurem Medium, beispielsweise in halbkonzentrierter Essigsäure.

Die Überführung der Aminogruppe in die 1-4C-Alkoxy-carbonylaminogruppe gemäß Variante m) erfolgt in einer für die Urethanherstellung an sich bekannten Weise, bevorzugt durch Umsetzung der Aminoverbindung mit Halogenameisensäureestern, wie Chlorameisensäureestern, in inerten Lösungsmitteln.

Die Halogenierung/Hydrolyse gemäß den Varianten n) und o) verläuft im wesentlichen nach der gleichen Verfahrensweise, wobei als Halogenierungsmittel beispielsweise Sulfurylchlorid eingesetzt wird. Je nachdem, in welchem Überschuß das Halogenierungsmittel eingesetzt wird und bei welcher Reaktionstemperatur gearbeitet wird, entsteht bevorzugt entweder die Dihalogenmethyl- oder die Trihalogenmethylverbindung, wobei - sofern ein Gemisch vorliegt - dieses bei der Aufarbeitung auf übliche Weise getrennt wird, wobei man sich insbesondere die Wasserlöslichkeit der entstandenen Säure bzw. ihrer Salze zunutze macht.

Die Isolierung und Reinigung der nach den Verfahrensvarianten a) bis o) erhaltenen erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z. B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösen der freien Verbindungen in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol (Ethanol, Isopropanol), das die gewünschte Säure enthält, oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird.

Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung, z. B. mit wäßriger Ammoniaklösung, in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Säureadditionssalze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Säureadditionssalze in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze umwandeln.

Quartäre Ammoniumsalze erhält man in analoger Weise durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. in Aceton, oder in einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, dem das gewünschte Alkylierungsmittel anschließend zugegeben wird. Auch diese Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen.

Die Verbindungen II sind - soweit es sich um neue Verbindungen handelt - ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Verbindungen II, in denen R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkyl dargestellt, werden hergestellt, indem man entsprechend substituierte Verbindungen II, in denen R1 Wasserstoff dargestellt, mit Halogenverbindungen der Formel VIII,

R1-Z

(VIII)

worin R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkyl und Z Halogen (Chlor, Brom oder Iod) dargestellt, in geeigneter Weise umgesetzt.

Die Umsetzung von II (mit R1 = Wasserstoff) mit VIII erfolgt unter basischen Bedingungen in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators. Als Katalysatoren seien neben Oniumsalzen, wie z. B. Tetrabutylammoniumchlorid, vor allem Kronenether, wie Dibenzo-[18]krone-6, Dicyclohexyl-[18]krone-6 und insbesondere [18]Krone-6 erwähnt.

Als eingesetzte Basen, die wenigstens im molaren Verhältnis, vorzugsweise im Überschuß verwendet werden, kommen vor allem Alkalimetallhydroxide (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid) oder Alkalimetallalkoholate (z. B. Natriumethylat oder Kalium-tert-butylat) infrage. Beim Arbeiten in einem wasserfreien Lösungsmittel werden die verwendeten Hydroxide bzw. Alkoholate vorzugsweise in feingepulverter Form eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt (je nach Art des Phasentransferkatalysators und der eingesetzten Base) in wasserhaltigen oder insbesondere wasserfreien organischen Lösungsmitteln, oder in einem Gemisch aus Wasser und einem mit Wasser nicht oder kaum mischbaren organischen Lösungsmittel. Als Wasser/ Lösungsmittelmischungen seien beispielsweise die Mischungen von Wasser mit Chloroform, Dichlormethan oder Benzol genannt. Als wasserhaltige oder wasserfreie Lösungsmittel seien beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran oder Xylol genannt.

Die Wahl der Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von II mit VIII hängt von den übrigen Reaktionsbedingungen ab, wobei in der Regel Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels bevorzugt sind.

Verbindungen der Formel II, in denen R1 Wasserstoff bedeutet, sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren hergestellt werden [z. B. P. J. Crook et al., Liebigs Ann. Chem. 748 (1971) 26-37].

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher ohne sie einzuschränken. Die in den Beispielen namentlich aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie die Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung. Schmp. bedeutet Schmelzpunkt, für Stunde(n) wird die Abkürzung h und für Minuten die Abkürzung Min. verwendet. Unter "Ether" wird Diethylether verstanden.

## Beispiele

### ENDPRODUKTE

#### 1a. 7-Benzoyloxy-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

0,61 g Natrium werden in 20 ml Benzylalkohol gelöst, mit 5,0 g 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin versetzt und anschließend 30 Min. auf 100 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml Wasser gegeben, mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene braune Öl wird zur Abtrennung von Benzylalkohol bei 100 °C (0,2 torr) im Kugelrohr destilliert und der Rückstand in 30 ml heißem Essigester aufgenommen. Nach Abkühlen fällt ein heller Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Methanol/Wasser umkristallisiert wird. 2,5 g (37 %) der Titelverbindung vom Schmp. 102-104 °C werden isoliert.

Auf analoge Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

#### 1b. 1-Benzyl-7-benzoyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

0,44 g Natrium, 30 ml Benzylalkohol und 5,0 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin werden 1,5 h bei 100 °C umgesetzt. Das nach der Kugelrohrdestillation verbleibende gelbe Öl wird aus Essigester kristallisiert. 4,5 g (71 %) der Titelverbindung vom Schmp. 136 °C werden isoliert.

#### 1c. 7-Benzoyloxy-1-isobutyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

670 mg 7-Chlor-1-isobutyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin, 80 mg Natrium und 7,5 ml Benzylalkohol werden 4 h bei 115 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Das nach der Kugelrohrdestillation als Rückstand verbleibende Öl wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,4$  erhält man ein farbloses Öl, das nach Zugabe von Diisopropylether rasch kristallisiert. 200 mg (23 %) der Titelverbindung vom Schmp. 95-97 °C werden isoliert.

1d. 7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

600 mg 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin, 65 mg Natrium und 6 ml Benzylalkohol werden 3 h bei 110<sup>0</sup> C umgesetzt und aufgearbeitet. Reinigung und Isolierung erfolgen wie in Beispiel 1c beschrieben. 200 mg (26 %) der Titelverbindung vom Schmp. 119-123<sup>0</sup> C werden erhalten.

1e. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-phenylethoxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

1,0 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin, 80 mg Natrium und 5 ml 2-Phenylethanol werden 1,5 h bei 90<sup>0</sup> C umgesetzt und aufgearbeitet. Der nach der Kugelrohrdestillation verbleibende Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. 0,90 g (70 %) der Titelverbindung vom Schmp. 155-157<sup>0</sup> C werden isoliert.

1f. 7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-(3-pyridylmethyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

41 mg Natrium, 4 ml Benzylalkohol und 410 mg 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-(3-methylpyridyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin werden 1,5 h bei 110<sup>0</sup> C umgesetzt. Das nach der Kugelrohrdestillation verbleibende Öl wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,23$  und Ausrühren mit Diisopropylether werden 250 mg (48 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat vom Schmp. 151-152<sup>0</sup> C isoliert.

1g. 7-Benzoyloxy-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

170 mg Natrium, 16 ml Benzylalkohol und 1,6 g 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin werden 3 h bei 100<sup>0</sup> C umgesetzt. Das nach der Kugelrohrdestillation verbleibende Öl wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,35$  und Umkristallisation aus Diisopropylether werden 1,60 g (80 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat vom Schmp. 121-123<sup>0</sup> C isoliert.

2. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-ethoxy-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

0,5 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin werden in 30 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 0,14 g Natrium in 50 ml Ethanol versetzt. Es wird 3 Tage am Rückfluß erhitzt und anschließend auf

100 ml Wasser gegeben, mit 3 x 100 ml Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der verbleibende gelbe Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. 200 mg (39 %) der Titelverbindung vom Schmp. 134-135<sup>0</sup> C werden isoliert.

3. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-pyridylmethoxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

400 mg 3-Hydroxymethylpyridin werden in 1 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und mit 130 mg Natriumhydrid (80 %ige Suspension) versetzt. Nach 30 Min. wird eine Lösung von 0,5 g 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 2 ml wasserfreiem Dimethylformamid zugetropft und die Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 10 ml Wasser gegeben, mit 3 x 10 ml Essigester extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und der nach Einengen verbleibende Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit  $R_f = 0,3$  werden eingengt. Das verbleibende Öl wird aus Diisopropylether kristallisiert. 0,22 g (34 %) der Titelverbindung vom Schmp. 95-100<sup>0</sup> C werden isoliert.

4. 1,2,3-Trimethyl-7-(1-R,S-indanyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Lösung von 1,75 g 1-Indanol in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird zu einer Suspension von 0,43 g Natriumhydrid (80 %ige Suspension) in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid gegeben und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid zugetropft und die Mischung dann 1,5 h auf 50<sup>0</sup> C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 50 ml Wasser gegeben und mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9:1) chromatographiert. Der so erhaltene braune, kristalline Rückstand wird nach Klärung mit Bleicherde, z. B. Tonsil®, aus Essigester umkristallisiert. 180 mg (24 %) der Titelverbindung vom Schmp. 132-134<sup>0</sup> C werden isoliert.

5. 2,3-Dimethyl-7-ethoxy-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

0,15 g 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-ethoxy-pyrrolo[2.3-d]pyridazin werden in 20 ml flüssigem Ammoniak gelöst und bei -78<sup>0</sup> C mit 160 mg Natrium versetzt. Nach 8 h wird auf Raumtemperatur erwärmt und der Rückstand in 100 ml Dichlormethan/Was-

ser (1:1) aufgenommen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. 50 mg (49 %) der Titelverbindung vom Schmp. 293-95<sup>0</sup> C werden isoliert.

6a. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 8,67 g (68 mMol) 4-Fluorbenzylalkohol (98 %ig) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nacheinander 13,14 g (113,6 mMol) Kaliumtert.-butylat (97 %ig) und 500 mg (1,8 mMol) [18]Krone-6 (98 %ig) gegeben. Diese Suspension wird 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 6,16 g (22,7 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird noch 3 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 250 ml Wasser versetzt und mit 3 x 200 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte über Natriumsulfat wird eingengt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 10:1) chromatographiert. Nach Einengen und Ausrühren in heißem Diisopropylether werden 6,85 g (83 %) der Titelverbindung isoliert. Schmp. 144-147<sup>0</sup> C.

Auf analoge Weise werden folgende Verbindungen hergestellt:

6b. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-methoxybenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) und anschließendes Ausrühren aus Cyclohexan. Ausbeute: 81 %, Schmp. 92-94<sup>0</sup> C.

6c. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung wie in Beispiel 6b. Ausbeute: 70 %, Schmp. 104-106<sup>0</sup> C.

6d. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung wie in Beispiel 6b. Ausbeute: 80 %, Schmp. 129-133<sup>0</sup> C.

6e. 1-Benzyl-7-(2-chlorbenzyloxy)-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Die Titelverbindung wird - wie in Beispiel 6a beschrieben - unter Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel hergestellt. Reinigung: Chromatographie

an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) und anschließende Kristallisation aus Cyclohexan. Ausbeute: 54 %, Schmp. 120-122<sup>0</sup> C.

6f. 7-(2-Methylbenzyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung wie in Beispiel 6b. Ausbeute: 68 %, Schmp. 146-147<sup>0</sup> C.

6g. 7-(2-Chlorbenzyloxy)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung wie in Beispiel 6b und zusätzliche Umkristallisation aus Essigester. Ausbeute: 57 %, Schmp. 158-161<sup>0</sup> C.

6h. 7-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) und Kristallisation aus Diisopropylether. Ausbeute: 67 %, Schmp. 134-137<sup>0</sup> C.

6i. 2,3-Dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) und Kristallisation aus Diisopropylether. Ausbeute: 70 %, Schmp. 148-150<sup>0</sup> C.

6j. 1-(4-Aminobenzyl)-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 0,95 ml (8,6 mMol) 4-Fluorbenzylalkohol in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nacheinander 1,5 g (14 mMol) Kalium-tert.-butylat und 60 mg (0,22 mMol) [18]Krone-6 gegeben. Die Suspension wird 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 0,9 g (2,8 mMol) 1-(4-Azidobenzyl)-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 100 ml Wasser versetzt und mit 3 x 50 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte über Natriumsulfat wird eingeeengt und das verbleibende braune Öl an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) chromatographiert. Nach Einengen und Kristallisation aus Essigester werden 100 mg (9 %) der Titelverbindung isoliert. Schmp. 186-188<sup>0</sup> C.



6k. 2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(4-methylsulfonylbenzyl)-pyrrolo-[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester) und Kristallisation aus Diisopropylether. Ausbeute: 42 %, Schmp. 176-179 °C.

6l. 2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-pyrrolo-[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Diisopropylether/Cyclohexan/Essigester. Ausbeute: 52 %, Schmp. 153-155 °C.

6m. 2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-(3-nitrobenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) und Kristallisation aus Essigester. Ausbeute: 36 %, Schmp. 179 °C (Zers.).

6n. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-aminobenzyloxy)-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Essigester. Ausbeute 46 %, Schmp. 162-163 °C.

6o. 7-[2-(2-Aminophenyl)-ethoxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]-pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Ethanol/Cyclohexan. Ausbeute 56 %, Schmp. 188-191 °C.

6p. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-thienylmethyloxy)-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Reinigung: Ausrühren aus Diisopropylether. Ausbeute: 56 %, Schmp. 111-115 °C.

6q. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-2-(3-thienylmethyloxy)-pyrrolo[2,3-d]pyridazin

Reinigung: Ausrühren aus Diisopropylether. Ausbeute: 55 %, Schmp. 103-106 °C.

7. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-methoxybenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 180 mg (6,0 mMol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Paraffin) in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird mit 790 µl (6,0 mMol) 4-Methoxy-benzylalkohol versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von 544 mg (2,0 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 5 ml Dimethylformamid zugetropft und die Mischung anschließend weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wird mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und

eingengt. Das verbleibende gelbe Öl wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/-Dioxan = 2:1) chromatographiert und der nach Einengen erhaltene Rückstand aus Diisopropylether kristallisiert. 430 mg (58 %) der Titelverbindung werden als farblose Kristalle vom Schmp. 108-112 °C isoliert.

8. 1-Benzyl-7-benzylamino-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Lösung von 1,0 g (3,7 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]-pyridazin in 10 ml Benzylamin wird 1,5 h auf 180 °C erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 30 ml Wasser wird mit 3 x 30 ml Dichlormethan extrahiert und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen erhält man aus dem verbleibenden Öl durch Zugabe von Cyclohexan 750 mg (60 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat vom Schmp. 152-158 °C.

9a. 7-(1-S-Phenylethylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 500 mg (2,5 mMol) 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 4 ml S-(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin wird 5 h auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen und Zugabe von 10 ml Wasser wird mit 3 x 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das überschüssige Amin nach Einengen durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum (80 °C) abgetrennt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,3$  wird das verbleibende Öl durch Zugabe von Toluol kristallisiert. 110 mg (15 %) der Titelverbindung vom Schmp. 165-169 °C werden isoliert.

9b. 7-(1-R-Phenylethylamino)-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Diese Verbindung wird wie in Beispiel 9a beschrieben hergestellt und gereinigt. Die Kristallisation des Produkts erfolgt aus Diisopropylether. 160 mg (22 %) der Titelverbindung vom Schmp. 158-162 °C werden isoliert.

10. N-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-yl)cyanamid

Eine Lösung von 1,0 g (3,7 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]-pyridazin, 0,5 g (7,4 mMol) Natriumcyanamid und 2,06 g (7,4 mMol) Tetrabutylammoniumchlorid in 20 ml wasserfreiem Toluol wird 5 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen und Zugabe von 50 ml Wasser wird mit 3 x 30 ml Essigester extrahiert,

über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 1:1) chromatographiert. Nach Einengen werden 690 mg (68 %) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff vom Schmp. 293<sup>0</sup> C (Zersetzung) isoliert.

11. N-Benzyl-N-(1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-yl)cyanamid

Eine Suspension von 1,25 g (4,5 mMol) N-(1-Benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]-pyridazin-7-yl)cyanamid in 100 ml wasserfreiem Dioxan wird mit 520 mg (18,0 mMol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Paraffin) versetzt und unter starkem Rühren 30 Min. auf 75<sup>0</sup> C erhitzt. Danach wird eine Lösung von 1,6 ml (13,5 mMol) Benzylbromid in 10 ml Dioxan zugetropft und anschließend 4 h am Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen und mit 3 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte über Natriumsulfat wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit  $R_f = 0,35$  werden eingeeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. 400 mg (24 %) der Titelverbindung werden als farbloses Kristallinat vom Schmp. 322-325<sup>0</sup> C isoliert.

12. 1-Benzyl-7-benzyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-5-oxid

Zu einer Lösung von 343 mg (1 mMol) 1-Benzyl-7-benzyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 213 mg (1 mMol) m-Chlorperoxybenzoesäure (80 %ig) in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 3 x 30 ml Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Ausrühren des Rückstands aus Petrolether (40-60<sup>0</sup> C) werden 270 mg (75 %) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff vom Schmp. 184-187<sup>0</sup> C isoliert.

13. 7-Benzylthio-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Suspension von 220 mg (7,2 mMol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Paraffin) in 60 ml wasserfreiem Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur 1,4 g (7,2 mMol) 7-Mercapto-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin portionsweise zugegeben. Es wird noch 15 Min. gerührt und anschließend eine Lösung von

0,86 ml (7,2 mMol) Benzylbromid in 10 ml Dimethylformamid zugetropft. Die klare Lösung wird noch 16 h bei Raumtemperatur stehengelassen und dann mit 60 ml Wasser versetzt. Nach Extraktion mit 3 x 50 ml Essigester, Trocknen der organischen Extrakte über Natriumsulfat und Einengen wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) chromatographiert. 1,5 g (75 %) der Titelverbindung werden als kristalliner Feststoff vom Schmp. 119-123 °C isoliert.

14. 7-Benzylsulfinyl-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 750 mg (2,6 mMol) 7-Benzylthio-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 620 mg (2,9 mMol) m-Chlorperoxybenzoesäure in 20 ml Dichlormethan zugetropft. Die Lösung wird noch 16 h bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend mit 50 ml Wasser versetzt und mit 2N Salzsäure auf pH 1-2 gestellt. Es wird mit 3 x 30 ml Essigester extrahiert; die wässrige Phase wird mit Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt und erneut mit 3 x 30 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat erhält man 250 mg der Titelverbindung als kristallinen Feststoff. Aus den vereinigten organischen Extrakten der sauren Extraktion werden nach Trocknen über Natriumsulfat, Einengen und Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10:1) weitere 300 mg Substanz isoliert. Nach Umkristallisation aus Diisopropylether werden insgesamt 450 mg (57 %) der Titelverbindung vom Schmp. 154-156 °C isoliert.

15. 2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 6,2 ml (57,3 mMol) 4-Fluorbenzylalkohol in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nacheinander 10,7 g (95,5 mMol) Kalium-tert.-butylat und 0,5 g (1,9 mMol) [18]Krone-6 gegeben. Die Suspension wird 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 5 g (19,1 mMol) 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 600 ml Wasser versetzt und mit 3 x 400 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte mit Natriumsulfat wird eingeeengt und das verbleibende braune Öl an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) chromatographiert. Nach Einengen und Kristallisation aus Essigester werden 5,1 g (76 %) der Titelverbindung als weißes Kristallinat von Schmp. 128-129 °C isoliert.

16. 1-Benzyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-2-formyl-3-methyl-pyrrolo[2.3]pyridazin

Zu einer Lösung von 13,92 g (38,5 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 150 ml wasserfreiem Dichlormethan wird eine Lösung von 8,25 ml (100 mMol) Sulfurylchlorid in 35 ml wasserfreiem Dichlormethan bei 0 °C getropft. Es wird noch 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird unter starkem Rühren gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung bei 0-4 °C zugegeben, bis pH 8 erreicht ist. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 2 x 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 x 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 200 ml wäßrigem Dioxan (80 %ig) aufgenommen, mit 16,8 g Natriumacetat und 550 mg [18]Krone-6 versetzt und anschließend 2 h am Rückfluß gekocht. Danach wird mit 200 ml Wasser versetzt und bis zur Hälfte des Volumens eingeeengt. Die verbleibende Lösung wird mit 4 x 150 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Laufmittel: Essigester) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,3$  und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan werden 980 mg (7 %) der Titelverbindung isoliert. Schmp. 139-145 °C.

17. 1-Benzyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-2-hydroxymethyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 980 mg (2,6 mMol) 1-Benzyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-2-formyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 125 ml Ethanol werden 70 mg (1,84 mMol) Natriumborhydrid gegeben. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 150 ml Wasser versetzt. Danach wird bis zur Hälfte des Volumens eingeeengt. Der Niederschlag wird abfiltriert, im Hochvakuum bei 40 °C über Kaliumhydroxid getrocknet und danach in 100 ml heißem Essigester aufgenommen. Die Lösung wird durch Zugabe von 2 g Kieselgel geklärt und danach wieder eingeeengt. Der Rückstand wird aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert. 840 mg (85 %) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp. 156-161 °C.

18. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(2-methoxycarbonylaminophenyl)-ethoxy]-pyrrolo-[2,3-d]pyridazin

Zu einem Gemisch von 375 mg (1 mMol) 7-[2-(2-Aminophenyl)-ethoxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin und 0,2 ml (2,3 mMol) Pyridin in 15 ml

N-Methylpyrrolidon wird bei 0 °C eine Lösung von 0,18 ml Chlorameisensäuremethylester in 5 ml N-Methylpyrrolidon getropft. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 100 ml Wasser versetzt und mit 4 x 50 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wird der Rückstand aus heißem Diisopropylether ausgerührt. Ausbeute: 79 %, Schmp. 186-188 °C.

19. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-[2-(2-ureidophenyl)-ethoxy]-pyrrolo-[2,3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 320 mg (0,86 mMol) 7-[2-(2-Aminophenyl)-ethoxy]-1-benzyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin in 10 ml 50 %iger Essigsäure wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 150 mg (1,8 mMol) Kaliumcyanat getropft. Es wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 15 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und über KOH getrocknet. Zur Reinigung wird aus heißem Diisopropylether ausgerührt. Ausbeute: 62 %, Schmp. 219-220 °C.

20. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-2-carbonsäure

Zu einer Lösung von 0,54 ml (5 mMol) 4-Fluorbenzylalkohol in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nacheinander 0,93 g (8,3 mMol) Kalium-tert.-butylat und 0,05 g (0,17 mMol) [18]Krone-6 gegeben. Die Suspension wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 0,5 g (1,66 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo-[2,3-d]pyridazin-2-carbonsäure in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur zugetropft. Es wird noch 8 h am Rückfluß gekocht und danach das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen, mit Eisessig auf pH 4 gestellt und anschließend mit 3 x 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der organischen Extrakte mit Natriumsulfat wird eingengt und der verbleibende Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 14 %, Schmp. 180 °C.

## AUSGANGSVERBINDUNGEN

### Aa. 3-Formyl-1,4,5-trimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Zur Lösung von 2,8 g [18]Krone-6 in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 14,6 g Kalium-tert.-butylat und 24,0 g 3-Formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester gegeben. Die Suspension wird 15 Min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von 18,5 g Methyljodid in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran während 30 Min. zugetropft. Die Suspension wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 500 ml Wasser gegeben und mit 3 x 300 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird eingeeengt, und man erhält 30 g braunes Kristallisat, das an Kieselgel (Fließmittel: Petroether/Essigester = 7:3) gereinigt wird. Nach Einengen erhält man 20,9 g (81 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 88-90<sup>0</sup> C.

Auf analoge Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

### Ab. 1-Benzyl-3-formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0,98 g [18]Krone-6, 4,96 g Kalium-tert.-butylat, 8,00 g 3-Formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 7,80 g Benzylbromid werden in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) chromatographiert. Nach Vereinigung der Fraktionen mit  $R_f = 0,65$  und Einengen erhält man 10,9 g (91 %) der Titelverbindung als schwachgelbes Öl, das nur teilweise kristallisiert.

### Ac. 3-Formyl-1-isobutyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

0,45 g [18]Krone-6, 2,4 g Kalium-tert.-butylat, 2,0 g 3-Formyl-4,5-dimethylpyrrol-2-carbonsäuremethylester und 3,0 g Isobutylbromid werden in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran umgesetzt. Nach der Zugabe des Isobutylbromids wird 4 Tage lang am Rückfluß erhitzt. Zur Reinigung wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 10:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit  $R_f = 0,52$  werden vereinigt und nach Einengen erhält man 1,2 g (46 %) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Ad. 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-furfuryl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

5,0 g 4,5-Dimethyl-3-formyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 6,2 g Kalium-tert.-butylat, 0,7 g [18]Krone-6 und 12,8 g Furfurylbromid werden in insgesamt 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 10:1) chromatographiert. Nach Vereinigung der Fraktionen mit  $R_f = 0,48$ , Einengen und Kristallisation aus Petrolether (40-60 °C)/Diisopropylether erhält man 1,8 g (25 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 75-77 °C.

Ae. 4,5-Dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-3-formyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Reinigung: Kristallisation aus Cyclohexan und anschließend aus Diisopropylether. Ausbeute: 68 %, Schmp. 103-106 °C.

Af. 1-(4-Azidobenzyl)-4,5-dimethyl-3-formyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 9:1). Ausbeute: 81 %, Schmp. 73-75 °C.

Ag. 4,5-Dimethyl-1-(4-methylsulfonylbenzyl)-3-formyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Reinigung: Kristallisation aus Essigester/Petrolether. Ausbeute: 50 %, Schmp. 150-155 °C.

Ah. 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Reinigung: Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 10:1). Ausbeute: 54 %.

Ai. 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-(3-nitrobenzyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Reinigung: Kristallisation aus Methanol. Ausbeute: 29 %, Schmp. 135-136 °C.



Ba. 3-Formyl-4,5-dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 2,0 g 3-Formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester in 150 ml wasserfreiem Xylol werden nacheinander 1,4 g gepulvertes Kaliumhydroxid, 0,7 g Tetrabutylammoniumbromid und 7,26 g Tetrahydrofurfurylbromid gegeben. Die Suspension wird anschließend 3,5 h am Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die noch heiße Mischung filtriert und das Filtrat eingengt. Das verbleibende gelbe Öl wird an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) gereinigt. Die Fraktionen mit  $R_f = 0,5$  werden vereinigt und nach Einengen werden 0,35 g (12 %) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

Bb. 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-(3-pyridylmethyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

5,45 g 4,5-Dimethyl-3-formyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 12,95 g 3-Picolylchlorid, 7,92 g Kaliumhydroxid und 2,42 g Tetrabutylammoniumbromid werden wie in Beispiel Ba beschrieben in 250 ml wasserfreiem Xylol umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,4$  und Ausrühren mit Petrolether (40-60°C) erhält man 1,89 g (23 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallinat vom Schmp. 75-77°C.

Ca. 2,3-Dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Zu einer Suspension von 8,0 g 3-Formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester in 160 ml Eisessig werden 2,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) bei Raumtemperatur während 10 Min. zugetropft. Anschließend wird 1 h am Rückfluß erhitzt und die klare Lösung auf 400 ml Eiswasser gegeben. Dabei fällt ein heller Niederschlag aus, der abgesaugt und mit ca. 100 ml Wasser nachgewaschen wird. Nach Trocknen über Kaliumhydroxid bei 40°C werden 6,9 g (96 %) der Titelverbindung vom Schmp. 312-314°C erhalten.

Auf analoge Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Cb. 1,2,3-Trimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

20,0 g 3-Formyl-1,4,5-trimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 5,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) werden in 150 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbei-

tet. 16,45 g (93 %) der Titelverbindung vom Schmp. 303-305<sup>0</sup> C werden so isoliert.

Cc. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

12,0 g 1-Benzyl-3-formyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 2,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) werden in 150 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. 10,0 g (89 %) der Titelverbindung vom Schmp. 246-248<sup>0</sup> C werden so isoliert.

Cd. 1-Isobutyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

1,0 g 3-Formyl-1-isobutyl-4,5-dimethyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 0,22 ml Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) werden in 10 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. 0,9 g (98 %) der Titelverbindung vom Schmp. 247-249<sup>0</sup> C werden so isoliert.

Ce. 2,3-Dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

1,0 g 3-Formyl-4,5-dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 0,2 g Hydrazinhydrat (ca. 100 %ig) werden in 15 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. 0,65 g (70 %) der Titelverbindung vom Schmp. 240-242<sup>0</sup> C werden so erhalten.

Cf. 2,3-Dimethyl-1-(3-pyridylmethyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

1,5 g 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-(3-pyridylmethyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 276 mg Hydrazinhydrat werden in 25 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus Essigester ausgerührt. 1,04 g (74 %) der Titelverbindung vom Schmp. 269-271<sup>0</sup> C werden isoliert.

Cg. 2,3-Dimethyl-1-furfuryl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

3,5 g 4,5-Dimethyl-3-formyl-1-furfuryl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 0,65 ml Hydrazinhydrat werden in 60 ml Eisessig umgesetzt und aufgearbeitet. 2,6 g (80 %) der Titelverbindung vom Schmp. 271-276<sup>0</sup> C werden isoliert.

Ch. 2,3-Dimethyl-1-(4-fluorbenzyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Reinigung: Ausrühren des Niederschlages in heißem Diisopropylether. Ausbeute: 96 %, Schmp. 232-234<sup>0</sup> C.

Ci. 1-(4-Azidobenzyl)-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Reinigung: Kristallisation aus Essigester. Ausbeute: 72 %, Schmp. 178-179<sup>0</sup> C.

Cj. 2,3-Dimethyl-1-(4-methylsulfonyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Reinigung: Ausrühren des Niederschlages aus heißem Diisopropylether. Ausbeute: 95 %, Schmp. 289-293<sup>0</sup> C.

Ck. 2,3-Dimethyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Reinigung: Ausrühren des Niederschlages aus kaltem Wasser. Ausbeute: 82 %, Schmp. 225<sup>0</sup> C (Zers.).

Cl. 2,3-Dimethyl-1-(3-nitrobenzyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Reinigung: Ausrühren des Niederschlages aus kaltem Wasser. Ausbeute: 92 %, Schmp. 259-260<sup>0</sup> C.

D. 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 16,0 g 1,2,3-Trimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 160 ml Phosphoroxychlorid wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung vorsichtig auf 400 ml Eiswasser gegeben und mit 10N Natronlauge auf pH 5,5 gestellt. Der dabei ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit 200 ml Wasser gewaschen und bei 50<sup>0</sup> C über Kaliumhydroxid getrocknet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt (19 g) in 500 ml 2N Salzsäure gelöst und mit 3 x 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die wäßrige Phase wird anschließend mit 10N Natronlauge auf pH 5,5 gestellt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet, der abgesaugt, mit 100 ml Wasser gewaschen und über Kaliumhydroxid getrocknet wird. 14,6 g (83 %) der Titelverbindung vom Schmp. 162<sup>0</sup> C werden isoliert.

Ea. 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 9,5 g 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 100 ml Phosphoroxychlorid wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die klare Lösung vorsichtig auf 300 ml Eiswasser gegeben, mit 10N Natronlauge auf pH 8,5 eingestellt und mit 3 x 200 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat und Einengen erhält man 13 g Rohprodukt als braunes Öl. Nach Zugabe von Essigester kristallisiert das Öl spontan und nach Umkristallisation aus Essigester werden 7,5 g (74 %) der Titelverbindung vom Schmp. 125-127<sup>0</sup> C isoliert.

Auf analoge Weise werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Eb. 7-Chlor-1-isobutyl-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 800 mg 1-Isobutyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 10 ml Phosphoroxychlorid wird umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Einengen erhält man zunächst ein schwachgelbes Öl, das nach Zugabe von Essigester teilweise kristallisiert. 730 mg (84 %) der Titelverbindung werden isoliert.

Ec. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 800 mg 2,3-Dimethyl-1-R,S-tetrahydrofurfuryl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 10 ml Phosphoroxychlorid wird umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Einengen erhält man ein schwachgelbes Öl, das spontan kristallisiert. 600 mg (70 %) der Titelverbindung vom Schmp. 99-103<sup>0</sup> C werden isoliert.

Ed. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-(3-methylpyridyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 780 mg 2,3-Dimethyl-1-(3-pyridylmethyl)-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 25 ml Phosphoroxychlorid wird umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt an Kieselgel (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol = 9:1) chromatographiert. Nach Einengen der Fraktionen mit  $R_f = 0,57$  und Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan erhält man 90 mg (11 %) der Titelverbindung als farbloses Kristallisat vom Schmp. 160-163<sup>0</sup> C.

Ee. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 2,4 g 2,3-Dimethyl-1-furfuryl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 30 ml Phosphoroxychlorid wird umgesetzt und aufgearbeitet. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus Dioxan/Diisopropylether umkristallisiert. 1,7 g (66 %) der Titelverbindung werden als farbloses Kristallinat vom Schmp. 135-138 °C isoliert.

Ef. 2,3-Dimethyl-7-chlor-1-(4-fluorbenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan. Ausbeute: 57 %, Schmp. 132-133 °C.

Eg. 1-(4-Azidobenzyl)-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Essigester. Ausbeute: 67 %, Schmp. 139-140 °C.

Eh. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-(4-methylsulfonylbenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Ausrühren aus Diisopropylether/Essigester. Ausbeute 90 %, Schmp. 190 °C (Zers.).

Ei. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Essigester/Cyclohexan. Ausbeute: 57 %, Schmp. 201 °C (Zers.).

Ej. 7-Chlor-2,3-dimethyl-1-(3-nitrobenzyl)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Reinigung: Kristallisation aus Essigester. Schmp. 193-196 °C.

F. 7-Mercapto-1,2,3-trimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 2,0 g (10 mMol) 7-Chlor-1,2,3-trimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]-pyridazin und 0,86 g (11 mMol) Thioharnstoff in 60 ml wasserfreiem Methanol werden 24 h auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der Niederschlag abgesaugt, mit Methanol gewaschen und getrocknet. 1,4 g (71 %) der Titelverbindung werden als farbloser Feststoff vom Schmp. 318-322 °C isoliert.

G. 1-Benzyl-2-formyl-3-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on

Zu einer Suspension von 1,01 g (4 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 50 ml Dichlormethan wird bei 0 °C unter starkem Rühren eine Lösung von 1,38 g (10 mMol) Sulfurylchlorid in 10 ml Dichlormethan getropft. Es wird noch weitere 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und noch mit 3 x 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen wird der Rückstand in 50 ml 80 %igem wässrigem Dioxan gelöst, mit 1,5 g Natriumacetat und 100 mg [18]Krone-6 versetzt und 2 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen werden 100 ml Wasser zugesetzt, und es wird mit 3 x 100 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Dioxan = 2:1) gereinigt. Nach Kristallisation aus Toluol/Diisopropylether erhält man 630 mg (59 %) der Titelverbindung. Schmp. 210-214 °C.

H. 1-Benzyl-7-chlor-2-formyl-3-methyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 7,4 g (27 mMol) 1-Benzyl-2-formyl-3-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2.3-d]pyridazin-7-on in 125 ml Phosphoroxychlorid wird unter starkem Rühren 2 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird überschüssiges Phosphoroxychlorid abdestilliert, mit 100 ml Wasser versetzt, auf pH 9 gestellt und mit 3 x 100 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (Fließmittel: Toluol/Essigester = 2:1) gereinigt. 4,2 g (55 %) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp. 112-116 °C.

I. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-mercapto-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 10,0 g (36,8 mMol) 1-Benzyl-7-chlor-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin und 3,4 g (44,7 mMol) Thioharnstoff in 250 ml Ethanol wird 4 h am Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf 10 °C wird der Niederschlag abfiltriert und bei 70 °C über Kaliumhydroxid getrocknet. 7,8 g (79 %) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp. 289 °C (Zers.).

J. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-methylthio-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Eine Suspension von 4,0 g (14,9 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-mercapto-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 100 ml 2N Kaliumhydroxid wird mit 1,9 ml (29,8 mMol) Methyljodid versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 2 x 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird nach Verreiben mit Essigester/Diisopropylether fest. Zur Reinigung wird aus wässrigem Methanol umkristallisiert. 2,9 g (69 %) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp. 159-160 °C.

K. 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-methylsulfonyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

Zu einer Lösung von 0,5 g (1,8 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-methylthio-pyrrolo[2.3-d]pyridazin in 20 ml Eisessig wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 0,57 g (3,6 mMol) Kaliumpermanganat in 20 ml Wasser getropft. Nach 1 h wird mit 30 ml einer gesättigten Natriumsulfitlösung versetzt und mit 2 x 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit 50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation aus Diisopropylether/Petrolether gereinigt. 380 mg (68 %) der Titelverbindung werden isoliert. Schmp. 172 °C.

L. 1-Benzyl-3-methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on-2-carbonsäure

Zu einer Suspension von 1,01 g (4 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on in 50 ml Dichlormethan wird bei 0 °C unter starkem Rühren eine Lösung von 4,4 g (32 mMol) Sulfurylchlorid in 15 ml Dichlormethan getropft. Es wird noch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und noch mit 3 x 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen wird der Rückstand in 50 ml 80 %igem wässrigem Dioxan gelöst, mit 1,5 g Natriumacetat und 100 mg [18]Krone-6 versetzt und 2 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird eingeeengt, mit 100 ml Wasser versetzt und mit 3 x 50 ml Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte werden mit Eisessig auf pH 4 gestellt und mit 3 x 50 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen wird der Rückstand durch Ausrühren aus heißem Methanol gereinigt. Ausbeute: 22 %, Schmp. 292-293 °C.

M. 1-Benzyl-7-chlor-3-methyl-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-2-carbonsäure

Eine Suspension von 3,3 g (11,6 mMol) 1-Benzyl-2,3-dimethyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyridazin-7-on-2-carbonsäure in 20 ml Phosphoroxchlorid wird unter starkem Rühren 1 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird überschüssiges Phosphoroxchlorid abdestilliert, mit 100 ml Wasser versetzt, auf pH 12 gestellt und mit 3 x 100 ml Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend auf pH 3 gestellt. Der Niederschlag wird abgesaugt und über KOH getrocknet. Ausbeute: 94 %, Schmp. 200-201 °C.



### Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte Magensäuresekretionshemmung und eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütern auf. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungselektivität, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Unter "Magen- und Darmschutz" wird in diesem Zusammenhang die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten, insbesondere gastrointestinaler entzündlicher Krankheiten und Läsionen (wie z.B. *Ulcus ventriculi*, *Ulcus duodeni*, Gastritis, hyperazider oder medikamentös bedingter Reizmagen) verstanden, die beispielsweise durch Mikroorganismen (z.B. *Campylobacter pylori*), Bakterientoxine, Medikamente (z.B. bestimmte Antiphlogistika und Antirheumatika), Chemikalien (z.B. Ethanol), Magensäure oder Streßsituationen verursacht werden können.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen an verschiedenen Modellen, in denen die antiulcerogenen und die antisekretorischen Eigenschaften bestimmt werden, überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Ulcuserkrankungen des Magens und/oder Darms verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die ein oder mehrere Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösungsmitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können oral, parenteral oder percutan appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich in der Humanmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe bei oraler Gabe in einer Tagesdosis von etwa 0,01 bis etwa 20, vorzugsweise 0,05 bis 5, insbesondere 0,1 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 1 bis 4 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Bei einer parenteralen Behandlung können ähnliche bzw. (insbesondere bei der intravenösen Verabreichung der Wirkstoffe) in der Regel niedrigere Dosierungen zur Anwendung kommen. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Sollen die erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder Salze zur Behandlung der oben genannten Krankheiten eingesetzt werden, so können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxyd, Magnesiumaluminat; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spas-

molytika, wie z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, wie z.B. Oxyphen-cyclimin, Phencarbamid; Lokalanaesthetika, wie z.B. Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine oder Aminosäuren enthalten.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang insbesondere die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Pharmaka, die die Säuresekretion hemmen, wie beispielsweise  $H_2$ -Blockern (z.B. Cimetidin, Ranitidin), oder ferner mit sogenannten peripheren Anticholinergika (z.B. Pirenzepin, Telenzepin, Zolenzepin) sowie mit Gastrin-Antagonisten mit dem Ziel, die Hauptwirkung in additivem oder überadditivem Sinn zu verstärken und/oder die Nebenwirkungen zu eliminieren oder zu verringern, oder ferner die Kombination mit antibakteriell wirksamen Substanzen (wie z.B. Cephalosporinen, Tetracyclinen, Nalidixinsäure, Penicillinen oder auch Wismutsalzen) zur Bekämpfung von *Campylobacter pylori*.

## Pharmakologie

Die ausgezeichnete Magenschutzwirkung und die magensekretionshemmende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Untersuchungen an tierexperimentellen Modellen nachgewiesen werden. Die in den nachstehend aufgeführten Modellen untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen sind mit Nummern versehen worden, die den Nummern dieser Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

### 1. Prüfung der antiulcerogenen und sekretionshemmenden Wirkung an der modifizierten Shay-Ratte

In der folgenden Tabelle 1 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intravenöser (i. v.) Gabe auf die Läsionsbildung sowie die Säureausscheidung bei der modifizierten Shay-Ratte dargestellt.

Tabelle 1

Nr.	N (Anzahl der Tiere)	Dosis ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.d.	Magenschutzwirkung		Säuresekretionshemmung	
			Minderung des Läsions- index (%)	ca. ED50+ ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.d.	Verringerung der HCl-Sekretion (%)	ca. ED50+ ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.d.
1b	16	1,0	25	1,7	18	5,28
	8	3,0	71		38	
	7	10,0	95		65	
1g	16	1,0	12	1,83	4	5,11
	16	3,0	73		38	
	8	10,0	98		64	
	8	30,0	100		88	
6a	16	1,0	20	1,76	12	5,03
	8	3,0	72		39	
	8	10,0	98		63	
6c	16	1,0	2	4,37	15	31,5
	16	3,0	47		18	
	15	10,0	65		22	
	16	30,0	87		49	
	8	60,0	100		75	

+) ED50 = Dosis (interpoliert), die den Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion des Rattenmagens bei der behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 50 % mindert.

## Methodik

Die Ulcusprovokation erfolgt an 24 Stunden nüchternen Ratten (weiblich, 180-200 g, 4 Tiere je Käfig auf hohem Gitterrost) durch Pylorusligatur (unter Isoflurannarkose) und orale Applikation von 100 mg/10ml/kg Acetylsalicylsäure. Die zu prüfenden Substanzen werden intraduodenal (1 ml/kg) unmittelbar nach der Pylorusligatur verabreicht. Der Wundverschluß wird mittels Michelklammern vorgenommen. 4 Stunden danach erfolgt die Tötung der Tiere in Isoflurannarkose durch Atlas-Dislokation und die Resektion des Magens. Der Magen wird längs der großen Kurvatur eröffnet und auf einer Korkplatte aufgespannt, nachdem zuvor die Menge des sezernierten Magensaftes (Volumen) und später sein HCl-Gehalt (Titration mit Natronlauge) bestimmt wird. Mit einem Stereomikroskop werden bei 10-facher Vergrößerung Anzahl und Größe (=Durchmesser) vorhandener Ulcera ermittelt. Das Produkt aus Schweregrad (gemäß nachfolgender Punkteskala) und Anzahl der Ulcera dient als individueller Läsionsindex.

### Punkteskala:

keine Ulcera	0
Ulcusdurchmesser 0,1 - 1,4 mm	1
1,5 - 2,4 mm	2
2,5 - 3,4 mm	3
3,5 - 4,4 mm	4
4,5 - 5,4 mm	5
> 5,5 mm	6

Als Maß für den antiulcerogenen Effekt dient die Minderung des mittleren Läsionsindex jeder behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (=100 %). Die ED50 bezeichnet diejenige Dosis, die den mittleren Läsionsindex bzw. die HCl-Sekretion gegenüber der Kontrolle um 50 % mindert.

## 2. Prüfung der sekretionshemmenden Wirkung am perfundierten Rattenmagen

In der folgenden Tabelle 2 ist der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen nach intravenöser Gabe auf die durch Pentagastrin stimulierte Säuresekretion des perfundierten Rattenmagens in vivo dargestellt.

Tabelle 2

Nr.	N (Anzahl der Tiere)	Dosis ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.v.	Maximale Hemmung der Säureausscheidung	
			(%)	ca. ED50 +) ( $\mu\text{mol/kg}$ ) i.v.
1 b	5	0,3	20	0,6
	5	1,0	72	
	5	3,0	85	
1g	6	0,3	45	0,4
	6	1,0	74	
	6	3,0	91	
6a	6	0,3	43	0,9
	6	1,0	52	
	6	2,0	84	
	6	3,0	87	
6c	5	0,3	9	1,4
	6	1,0	41	
	5	3,0	72	
	5	6,0	87	
6d	5	0,3	27	0,8
	5	1,0	54	
	5	3,0	79	
	4	6,0	90	
	4	10,0	100	

+) ED50 = Dosis (interpoliert), die eine maximale Hemmung der HCl-Sekretion um 50 % bewirkt.

### Methodik

Narkotisierten Ratten (CD-Ratte, weiblich, 200-250 g; 1,5 g/kg i.m. Urethan) wurde nach Tracheotomie das Abdomen durch einen medianen Oberbauchschnitt eröffnet und ein PVC-Katheter transoral im Ösophagus sowie ein weiterer via Pylorus derart fixiert, daß die Schlauchenden eben noch in das Magenumen hineinragten. Der aus dem Pylorus führende Katheter führte über eine seitliche Öffnung in der rechten Bauchwand nach außen.

Nach gründlicher Spülung (ca. 50-100 ml) wurde der Magen mit 37<sup>0</sup> C warmer physiologischer NaCl-Lösung kontinuierlich durchströmt (0,5 ml/min, pH 6,8-6,9; Braun-Unita I). In dem jeweils im 15 Min.-Abstand aufgefangenen (25 ml Meßzylinder) Effluat wurde der pH-Wert (pH-Meter 632, Glaselektrode EA 147;  $\varnothing$  = 5 mm, Metrohm) sowie durch Titration mit einer frisch zubereiteten 0,01 N NaOH bis pH 7 (Dosimat 655 Metrohm) die sezernierte HCl bestimmt.

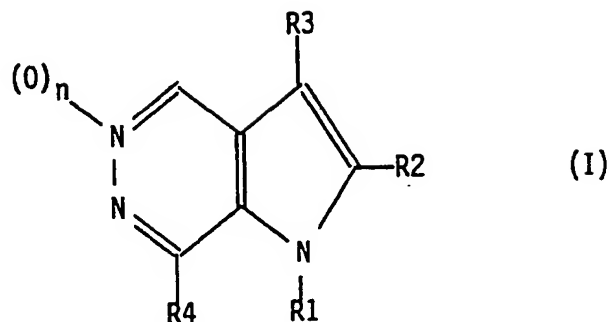
Die Stimulation der Magensekretion erfolgte durch Dauerinfusion von 1 µg/kg (=1,65 ml/h) i.v. Pentagastrin (V. fem. sin.) ca 30 Min. nach Operationsende (d.h. nach Bestimmung von 2 Vorfraktionen). Die zu prüfenden Substanzen wurden intravenös (V. jugularis sin.) in 1 ml/kg Flüssigkeitsvolumen 60 Min. nach Beginn der Pentagastrin-Dauerinfusion verabreicht.

Die Körpertemperatur der Tiere wurde durch Infrarot-Bestrahlung und Heizkissen (automatische, stufenlose Regelung über rektalen Temperaturfühler) auf konstant 37,8 - 38<sup>0</sup> C gehalten.

Als Maß für die sekretionshemmende Wirkung diente die maximale Abnahme der Säureausscheidung (15 Min.-Fraktionen) jeder behandelten Gruppe gegenüber derjenigen der unbehandelten Kontrollgruppe (=100 %). Die ED50 bezeichnet diejenige Dosis, die eine maximale Hemmung der HCl-Sekretion um 50 % bewirkt.

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
  - R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-alkyl darstellt,
  - R3 1-4C-Alkyl darstellt,
  - R4 Hydroxy, Mercapto, Halogen oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
  - R5 Furyl, Thienyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl, durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Methylsulfonyl, Nitro, Azido, Amino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl oder durch Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,
  - R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Furyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido), Amino, 1-4C-Alkoxy-carbonylamino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl darstellt,
  - A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) darstellt,
  - B einen Bindungsstrich, -CH<sub>2</sub>- (Methylen), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (1,2-Ethylen) oder -CH(CH<sub>3</sub>)- (1,1-Ethylen) darstellt und
  - n die Zahl 0 oder 1 darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen, wobei R2 und R3 nicht die Bedeutung Methyl haben, wenn R1 Wasserstoff und R4 Hydroxy darstellt.



2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-Alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
- R5 Furyl, Thienyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl, durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Methylsulfonyl, Nitro, Azido, Amino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl oder durch Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,
- R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Furyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, Nitro, -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido), Amino, 1-4C-Alkoxy-carbonylamino und Mono- oder Di-1-4C-alkylamino substituiertes Phenyl darstellt,
- A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel), SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) darstellt,
- B einen Bindungsstrich, -CH<sub>2</sub>- (Methylen), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (1,2-Ethylen) oder -CH(CH<sub>3</sub>)- (1,1-Ethylen) darstellt und
- n die Zahl 0 oder 1 darstellt, wobei R6 nicht Wasserstoff bedeutet, wenn B einen Bindungsstrich darstellt,
- und die Salze dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
- R1 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkylen darstellt,
- R2 1-4C-Alkyl, COOH (Carboxyl), CHO (Formyl) oder Hydroxy-1-4C-alkyl darstellt,
- R3 1-4C-Alkyl darstellt,
- R4 Hydroxy, Mercapto, Halogen oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt,
- R5 Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Halogen, Methylsulfonyl, Methylendioxy, 1-4C-Alkoxy, Nitro, Azido und Amino substituiertes Phenyl darstellt,
- R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Phenyl oder durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido), Amino und 1-4C-Alkoxy-carbonylamino substituiertes Phenyl darstellt,

- A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel) oder SO (Sulfinyl) darstellt,  
B einen Bindungsstrich,  $-CH_2-$  (Methylen),  $-CH_2CH_2-$  (1,2-Ethylen) oder  $-CH(CH_3)-$  (1,1-Ethylen) darstellt und  
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen, wobei R2 und R3 nicht die Bedeutung Methyl haben, wenn R1 Wasserstoff und R4 Hydroxy darstellt.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin  
R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes Methylen darstellt,  
R2 Methyl oder Hydroxymethyl darstellt,  
R3 Methyl darstellt,  
R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,  
R5 Furyl, Tetrahydrofuryl, Pyridyl, Phenyl oder durch Chlor, Fluor, Methylsulfonyl, Nitro, Amino oder Methylendioxy substituiertes Phenyl darstellt,  
R6 Wasserstoff, Pyridyl, Indanyl, Thienyl, Phenyl oder durch Chlor, Fluor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl darstellt,  
A O (Sauerstoff), NH, N-CN (Cyanamido), S (Schwefel) oder SO (Sulfinyl) darstellt,  
B einen Bindungsstrich,  $-CH_2-$  (Methylen),  $-CH_2CH_2-$  (1,2-Ethylen) oder  $-CH(CH_3)-$  (1,1-Ethylen) darstellt und  
n die Zahl 0 oder 1 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen.

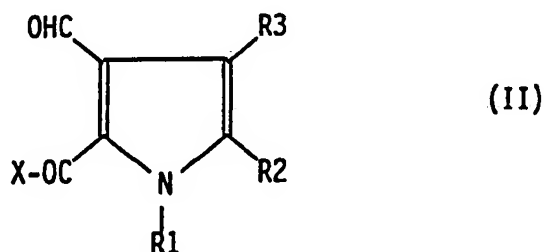
5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin  
R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes Methylen darstellt,  
R2 Methyl darstellt,  
R3 Methyl darstellt,  
R4 den Substituenten -A-B-R6 darstellt,  
R5 Furyl, Phenyl oder durch Fluor substituiertes Phenyl darstellt,  
R6 Phenyl oder durch Chlor oder Fluor substituiertes Phenyl darstellt,  
A O (Sauerstoff) darstellt,  
B  $-CH_2-$  (Methylen) darstellt und  
n die Zahl 0 darstellt,  
und die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus  
1-Benzyl-7-benzyloxy-2,3-dimethyl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin

7-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(3-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
 1-Benzyl-2,3-dimethyl-7-(2-fluorbenzyloxy)-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
 2,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyloxy)-1-furfuryl-pyrrolo[2.3-d]pyridazin  
 und ihren Salzen.

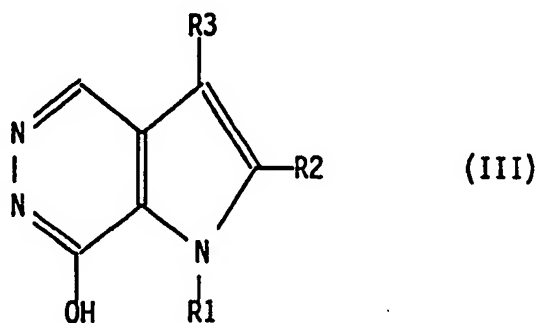
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Hydroxy bedeutet, Pyrrole der Formel II,



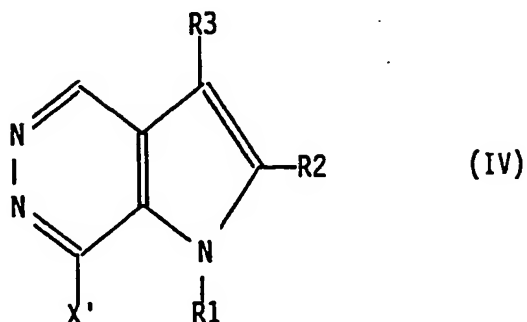
worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X eine geeignete Abgangsgruppe darstellt, mit Hydrazin umgesetzt, oder daß man

b) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 Halogen bedeutet und R1 eine von Wasserstoff verschiedene Bedeutung hat, Hydroxypyridazine der Formel III,



worin R1 1-4C-Alkyl oder durch R5 substituiertes 1-3C-Alkyl bedeutet und R2 und R3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit geeigneten Halogenierungsmitteln umgesetzt, oder daß man

c) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 darstellt, Pyridazine der Formel IV,

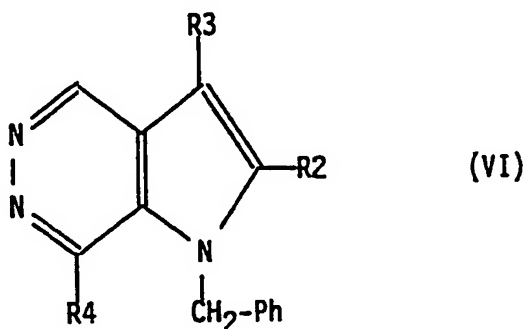


worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für eine geeignete Abgangsgruppe (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Verbindungen der Formel V



worin Y den Rest -A-B-R6 darstellt und A, B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder ihren Salzen mit Basen, umgesetzt, oder daß man

d) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R1 ein Wasserstoffatom darstellt und R4 eine von Halogen verschiedene Bedeutung hat, Benzylverbindungen der Formel VI,



worin R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und R4 Hydroxy oder den Substituenten -A-B-R6 darstellt, reaktiv debenzyliert, oder daß man

e) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 -SH (Mercapto) bedeutet, Pyridazine der Formel IV, worin R1, R2, und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für ein Halogenatom (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit einem Beschwefelungsmittel wie beispielsweise Thioharnstoff umgesetzt, oder daß man

f) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei A für S (Schwefel) steht und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 -SH (Mercapto) bedeutet, mit Verbindungen der Formel VII



umsetzt, worin Z' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder daß man

g) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei A für SO (Sulfinyl) oder SO<sub>2</sub> (Sulfonyl) steht und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 -S-B-R6 bedeutet, oxydiert, oder daß man

h) zur Herstellung von Verbindungen I, worin n die Zahl 1 bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin n die Zahl 0 bedeutet, oxydiert, oder daß man

i) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Cyanamidorest bedeutet, Verbindungen der Formel IV, worin R1, R2 und R3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben und X' für ein Halogenatom (insbesondere Chlor und Brom) steht, mit Cyanamiden umgesetzt, oder daß man

j) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -N(CN)-B-R6 bedeutet, wobei B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Cyanamidorest darstellt, mit Verbindungen der Formel VII umgesetzt, worin Z' eine geeignete Abgangsgruppe darstellt und B und R6 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder daß man

k) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 einen Hydroxymethylrest bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R2 Formyl bedeutet, reduziert, oder daß man

l) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch -NH-CO-NH<sub>2</sub> (Ureido) substituiertes Phenyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch Amino substituiertes Phenyl bedeutet, mit Alkalicyanat umgesetzt, oder daß man

m) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch 1-4C-Alkoxycarbonylamino substituiertes Phenyl bedeutet, Verbindungen der Formel I, worin R4 den Rest -A-B-R6 bedeutet, wobei R6 durch Amino substituiertes Phenyl bedeutet, mit Halogenameisensäure-1-4C-alkylester umgesetzt, oder daß man

n) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 CHO (Formyl) bedeutet, in Verbindungen der Formel I, worin R2 Methyl bedeutet, die Methylgruppe durch Halogenierung in die Dihalogenmethylgruppe überführt und diese anschließend hydrolysiert, oder daß man

o) zur Herstellung von Verbindungen I, in denen R2 COOH (Carboxyl) bedeutet, in Verbindungen der Formel I, worin R2 Methyl bedeutet, die Methylgruppe durch Halogenierung in die Trihalogenmethylgruppe überführt und diese anschließend hydrolysiert,

und daß man gewünschtenfalls anschließend die nach a), b), c), d), e), f), g), h), i), j), k), l), m), n) oder o) erhaltenen Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

8. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

9. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

10. Verwendung von Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Verhütung und Behandlung gastrointestinaler Krankheiten.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 91/01928

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>5</sup> C 07 D 487/04    A 61 K 31/495 // (C 07 D 487/04 C 07 D 237:00    C 07 D 209:00 )		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>5</sup>	C 07 D 487/00    A 61 K 31	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	Journal of Heterocyclic Chemistry, Vol.10, No. 4, August 1973 (Utah, US) P. Dan Cook et al.: "Pyrrolopyridazines. 1. Synthesis and reactivity of pyrrolo[2,3 -d]pyridazine 5-oxides(1)", pages 551- 557, see page 552, combination 5,13 ---	1-3
A	US,A,4464372 (SCHERING CORP.) 7 August 1984, see claims 1,11; column 5, lines 13-62; column 6, example 1, 1, 19; column 15, lines 28-42 ---	1-5,9, 10
A	EP,A,0290003 (BYK GULDEN LOMBERG) 9 November 1988, see claims 1,10; page 15, lines 38-58 -----	1-5,9, 10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
07 January 1992 (07.01.92)		31 January 1992 (31.01.92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9101928

SA 52176

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 24/01/92  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 4464372	07-08-84	None	
EP-A- 0290003	09-11-88	AU-A- 1686088	06-12-88
		WO-A- 8808843	17-11-88
		ZA-A- 8803169	08-11-88



**I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS** (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.C1.5 C 07 D 487/04 A 61 K 31/495 //(C 07 D 487/04  
C 07 D 237:00 C 07 D 209:00 )

**II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE**Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>

Klassifikationssystem

Klassifikationssymbole

Int.C1.5

C 07 D 487/00

A 61 K 31

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>

**III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>**Art.<sup>o</sup>Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup>, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>

X

Journal of Heterocyclic Chemistry, Band 10, Nr. 4, August 1973 (Utah, US) P. Dan Cook et al.: "Pyrrolopyridazines. 1. Synthesis and reactivity of pyrrolo[2,3-d]pyridazine 5-oxides (1)", Seiten 551-557, siehe Seite 552, Verbindungen 5,13  
---

1-3

A

US,A,4464372 (SCHERING CORP.) 7.  
August 1984, siehe Ansprüche 1,11; Spalte 5, Zeilen 13-62; Spalte 6, Beispiele 1, 1, 19; Spalte 15, Zeilen 28-42  
---

1-5,9,  
10

A

EP,A,0290003 (BYK GULDEN LOMBERG) 9.  
November 1988, siehe Ansprüche 1,10; Seite 15, Zeilen 38-58  
-----

1-5,9,  
10<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup>:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist  
 "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist  
 "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angeführt)  
 "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  
 "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

**IV. BESCHEINIGUNG**

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

07-01-1992

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

31. 01. 92

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

M. PERZ

M. PERZ

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9101928  
 SA 52176

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 24/01/92  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A- 4464372	07-08-84	Keine	
EP-A- 0290003	09-11-88	AU-A- 1686088	06-12-88
		WO-A- 8808843	17-11-88
		ZA-A- 8803169	08-11-88